

2020年度助成案件の成果報告書 (WEB公表様式)

対象者		助成活動概要	成果報告
東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科	三村 維真理	腎尿細管間質の線維化を抑制するヒストン修飾酵素の分子メカニズムの解明	ヒストン修飾阻害薬であるDz nepにより線維化促進遺伝子の一つであるTIMP2の発現が抑制されることから、TIMP2周辺のヒストン修飾H3K4me3をクロマチン免疫沈降(CHIP)により調べたところ、プロモーター領域での減少が認められた。さらに、TIMP2の遺伝子上には、低酸素刺激条件下で転写因子HIF1が結合することをCHIP-qPCRにより確認した。このHIF1の結合は、Dz nepを投与すると低酸素条件下でも減少することも確かめた。今後はTIMP2が低酸素条件下でHIF1とヒストン修飾の変化により制御される分子メカニズムをさらに実験で検証する予定である。
熊本大学病院循環器内科	花谷 信介	新規線維化関連因子を介した“腎心連関”の新規機序解明とその臨床応用	腎心連関を仲介する新たなmediatorとしてhuman epididymis protein 4(HE4)に着目した基礎研究を行った。腎臓病モデルとして片側尿管結紮モデルを作製したところ、結紮腎においてHE4のmRNA発現が上昇していた。次に、左室収縮の維持された心不全(HFpEF)のモデルマウスを作製し、腎臓での表現型を評価したところ、HFpEFモデルマウスでは腎臓の有意な肥大を認めたが、HE4発現については有意な変化を確認出来なかった。引き続き腎心連関におけるHE4の発現変動やその病的意義について検討を進めている。
香川大学医学部付属病院	祖父江 理	移植腎老化に着目した移植腎予後予測モデル構築の試み	腎移植の際の摘出腎腎生検標本にてP16陽性尿細管細胞核を用いて尿細管老化度を評価した。尿細管老化度はドナー年齢と正の相関を示した。尿細管老化度はレシピエントの1年後移植腎機能と有意な負の相関を認めたが、ドナーの1年後腎機能とは相関しなかった。尿細管老化度は提供前ドナー尿中αKlothoと相関を認めた。これらの結果から、尿細管老化は虚血再灌流障害を受ける提供腎にのみ影響を及ぼし、虚血再灌流障害を受けないドナー残存腎には影響しないと考えられた。
東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科	川邊万佑子	Iga腎症における扁桃腺組織内の免疫分子機構の解明	Iga腎症の進展過程における扁桃腺組織の糖鎖異常IgA1の局在および関連する分子機構を解明することを目的に、解析対象として、1. 睡眠時無呼吸症候群症例、2. 初発Iga腎症症例、3. 腎移植後非再発例、4. 腎移植後再発例の扁桃腺組織を抽出した。ラット腎臓のFFPEブロックからRNeasy FFPE kitを用いてRNA抽出条件を設定した。今後、扁桃腺組織からRNAを抽出し、解析・報告する予定である。
岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科	大西 康博	Iga腎症における尿中糖鎖異常の診断マーカーとしての意義の解明	当院で腎生検を行った493例を対象に、45種類の異なる性質のレクチンを固定化したアレイにより尿中糖鎖を定量し、Iga腎症の診断能を評価した。尿尿の有無、尿蛋白、血清IgAによる診断モデルに3種のレクチン(ACA, ABA, MAH)による尿中糖鎖シグナルを加えた場合、有意な判別能の改善を認め、Am J Nephrolにて報告した(in press)。最も診断能が良好、かつ腎機能で補正・層別化しても結果が変わらないACAを用いて、腎疾患患者・腎移植ドナー尿検体(31症例)のアフィニティークロマトグラフィー・質量解析による解析をすすめている。
東京医科歯科大学医学部発生発生発達病態学講座	宇田川知宏	特発性ネフローゼ症候群の長期予後改善を目指したステロイド反応性予測因子の探索	小児特発性ネフローゼ症候群は約9割がステロイド治療に反応するが、ステロイド抵抗性のリスク因子は明らかではない。申請者は東京医科歯科大学を中心とした多施設共同研究グループを立ち上げ、特発性ネフローゼ症候群発症時点での、ステロイド反応性予測因子についての後方視的多施設共同研究を行った。12年間で80名の小児患者を検証した。初発時の女児で低年齢かつ低IgM血症が、ステロイド抵抗性の相対リスクとなることを見出し文献的に報告した(Udagawa T, et al. <i>Kidney360</i> . 2021, 2: 487-493)。今後、この研究で得られた結論を前向きに検証すべく検討を続けていく予定である。